ünster i/W.1934. No 179 Med Diss.

Aus der Chirurgischen Klinik der medizinischen Akademie in Düsseldorf. / Vorstand: Prof. Dr. E. K. Frey.

# Über den Einfluß des Kallikreins und seines Inaktivators auf das Wachstum und den Aufbau von Jensen-Sarkomen bei Ratten.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines
Doctor Medicinae

durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf.

Vorgelegt von
Joaquina Ostendorf
Z. Zt. Assistenzarzt am Krankenhaus
im Friedrichshain Berlin.

Buchdruckerei Thiele, Lippstadt/Westf.
1932

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: K r a u ß, Rektor der Medizinischen Akademie Düsseldorf.
gez.: H e r z o g, Dekan der Medizinischen Fakultät Münster.
gez.: F r e y, 1. Berichterstatter.
gez.: C o e n e n, 2. Berichterstatter.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter
gewidmet.

**Einleitung:**

Der Einfluß des Kallikreins und seines Inaktivators auf den Blutkreislauf und experimentelle Voruntersuchungen über eine Wachstumsbeeinflussung junger Ratten. 5

**Ausführung:**

Experimenteller Teil:
1. Wirkung des Kallikreins und seines Inaktivators auf das Wachstum der Tumoren. . . . . 9
2. Wirkung der Behandlung auf den makroskopischen Aufbau der Tumoren. . . . . 24
3. Wirkung der Behandlung auf den mikroskopischen Aufbau der Tumoren. . . . . 25

Theoretischer Teil:
Ähnliche Versuche und die Möglichkeit einer Erklärung. 27

Schluß:
Zusammenfassung . . . . . 30

## EINLEITUNG.

### Der Einfluß des Kallikreins und seines Inaktivators auf den Blutkreislauf und experimentelle Voruntersuchungen über eine Wachstumsbeeinflussung junger Ratten.

Die Frage, ob gewisse Organstoffe das Wachstum von Geschwülsten beeinflussen können, ist vielfach studiert worden. Nach JOANNOWITZ & ALMAVIGA ist die Milz ein hemmender Faktor für das Wachstum der Geschwülste. Die Kastration hemmt das Wachstum des Karzinums, nicht aber das des Sarkoms. LAUTERBORN führt die Altersdisposition zu Geschwülsten zurück auf den Wegfall der sonst hemmenden Geschlechtsdrüsenhormone.

Totale Rückbildung der Mäusekrebse und der Rattensarkome kann durch die verschiedenartigsten Eingriffe erzielt werden. In diesem Sinne wirken die intravenösen Einspritzungen von Selen-Eosin-Verbindungen, die von WASSERMANN gemacht wurden, ebenso die Schwermetall-Verbindungen, mit deren Wirkung sich NEUBERG, die Goldsalze, mit denen sich CASPARI beschäftigte. LEWIN erlangte dieselben Resultate durch Injektionen von Pituitrin und Adrenalin. Nach ENGEL wird eine hemmende Wirkung auf das Geschwulstwachstum durch Thyreoideaopton ausgeübt. Nach GRAFF ist die Trächtigkeit der Tiere dem Wachstum der Tumoren ungünstig.

Etwas schwieriger gestaltet sich die künstliche Förderung des Wachstums. KORENTSCHEWSKY gelang es, durch Kastration das Wachstum des Sarkoms zu steigern. Ebenso wirkte die Thymektomie, und nach BRALLSFORD erzielten auch Cholesteringaben eine Wachstumssteigerung. ASKANAZY konnte durch Beimischung von 4% Aetherwasser zum Impfbrei eine sehr bedeutende Steigerung des Wachstums der Teratoide hervorrufen. (Borst, Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste.)

In bisher noch sehr widersprechenden Versuchen zeigt sich auch die Möglichkeit, die Resistenz der Tiere zu steigern oder zu schwächen. (Borst, Echte Geschwülste.)

Nach BORST ist das Geschwulstproblem kein Problem der Entwicklung, sondern ganz ausschließlich ein Problem des Wachstums. Nicht das interessiert uns vor allem, zu wissen wie diese oder jene Struktur oder Architektur entsteht, sondern weshalb das so oder anders gebaute Gebilde über die Maßen wächst und dabei jene Selbständigkeit und Autonomie zeigt, die bei normalen Organbildungen und bei sonstigen Wachstumsleistungen des Körpers, welche uns im Gegensatz zu den Blastomen als reaktive und defensive Leistungen erscheinen, eben niemals beobachten.

An einer anderen Stelle dieser Arbeit schreibt BORST über die Behandlung tierischer Geschwülste: Maligne Mäusetumoren konnten vollständig zur Erweichung und Resorption gebracht werden. Es kann nicht genug betont werden, daß diese chemotherapeu-

tischen Erfolge (Selen-Eosin-Injektion, Schwermetallverbindungen) bei Tiergeschwülsten aus der besonderen Eigenart dieser Geschwülste verständlich werden und daß bei dem besonderen Verhalten der menschlichen bösartigen Geschwülste zunächst noch wenig Hoffnung besteht, auf diesem Wege zum Ziel zu kommen.

Charakteristisch ist, daß die allerverschiedensten Behandlungsmethoden gerade bei den malignen Tiergeschwülsten zu Erfolgen führen. Doch kommen sie häufig auch schon spontan zur Rückbildung. Behandlung mit Extrakten, Autolysaten von Tumoren, fermentativ gewonnenen Tumorpräparaten, Abbauprodukten endokriner Drüsen wirken auf das Wachstum der Tumoren ein.

Am meisten von den schon gemachten Versuchen über die Beeinflussung von Tiergeschwülsten durch Organstoffe interessieren mich die mit Adrenalin gemachten Versuche, bei denen eine Hemmung des Wachstum beobachtet wurde. Sie interessieren, weil sie verschiedene Berührungspunkte mit den von uns gemachten Versuchen haben, bei denen es sich um die Beeinflussung durch das Kreislaufhormon Kallikrein und dessen Inaktivator handelt.

Es ist dies das FREY-KRAUT'sche Kreislaufhormon Kallikrein, über dessen Auffindung, Darstellung und Wirkung, FREY und KRAUT in einer Reihe von Arbeiten berichtet haben. Bei der Prüfung der Zusammenhänge zwischen Kreislauf u. Nierentätigkeit fand FREY im Harn einen unbekannten Stoff, der sich durch seinen Einfluß auf den Kreislauf kennzeichnete. Die neue Substanz wurde so rein dargestellt, daß Bruchteile eines hundertstel Milligramms genügen, um eine starke Wirkung auszuüben. Die wichtigste Eigenschaft dieses Stoffes beruht in der Erweiterung der kleinsten Gefäße der Peripherie, also der Muskulatur und der Haut, ebenso der Gefäße von Herz, Lunge und Gehirn. Intravenös injiziert verursacht der Stoff eine Veränderung der Blutverteilung, eine Verschiebung des Blutes aus dem Splanchnikusgebiet nach außen. Die Auswurfmenge des Herzens nimmt zu, der Blutumlauf wird beschleunigt und der Blutdruck sinkt.

Quellgebiet dieses Kreislaufstoffes ist die Bauchspeicheldrüse, als deren inneres Sekret der Stoff in die Blutbahn gelangt. In der Bauchspeicheldrüse des Menschen und aller Säugetiere wurden große Mengen des aktiven Stoffes gefunden.

Die neue Substanz ist demnach als ein Hormon charakterisiert, das sich von dem anderen Hormon der Bauchspeicheldrüse, dem Insulin, scharf abtrennen läßt. Wichtig ist, daß das Kreislaufhormon im Organismus in zwei Formen vorkommt, einer aktiven und einer inaktiven. In aktiver Form findet es sich im Pankreas und im Harn. Inaktiv ist es in der Blutbahn und in den Geweben vorhanden; denn hier ist das Hormon chemisch gebunden an einen zweiten, ebenfalls neuentdeckten Körper, einen Inaktivator. Letzterer wurde in besonders großen Mengen in den Lymph- und Ohrspeicheldrüsen von Rindern aufgefunden. Er ist ein Polypeptid und konnte soweit gereinigt werden, daß 5millionstel Gramm die Wirkung einer Hormoneinheit aufzuheben imstande sind.

Das Verhältnis der Bindung zwischen Kallikrein und Inaktivator hängt von der jeweils im Blut und in den Geweben herrschenden Reaktion ab, der Wasserstoffionenkonzentration. Schon eine geringe

Verschiebung nach der sauren Seite löst einen Teil der inaktiven Verbindung zwischen Kallikrein und Inaktivator und setzt den gefäßerweiternden Stoff in Wirksamkeit. In diesem Wechsel zwischen Bindung und Lösung des wirksamen Stoffes sieht FREY seine eigentliche physiologische Bedeutung, die im Zusammenhang mit der inneren Sekretion den Stoff als ein echtes Hormon kennzeichnet.

FRIEDLAENDER hat feststellen können, daß durch intravenöse Injektion von einer Einheit Kallikrein eine sehr gut sichtbare Erweiterung der kleinsten Kapillaren eintritt.

Wesentlich und grundlegend für meine Versuche ist jedenfalls die gesteigerte Durchblutung von Muskelgewebe und Organen, eventuell eine Kapillarneubildung durch Kallikrein. So durfte ich hoffen, bei meinen Versuchen eine bessere Durchblutung des Tumorgewebes herbeiführen zu können. WATERMANN hat auf die Bedeutung des Sauerstoffverbrauchs im Tumorgewebe hingewiesen. Die bessere Durchblutung fördert die Sauerstoffzufuhr, und so mußte das Wachstum der Tumoren beeinflußt werden.

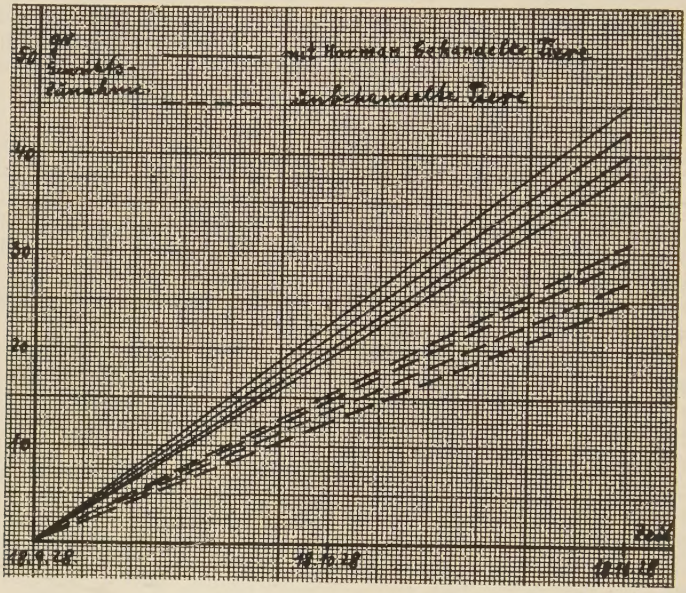
Dem Gedanken an einen Einfluß des Inaktivators auf das Tumorwachstum liegen, neben seinem spezifischen Einfluß auf das Hormon und einer evtl., daraus resultierenden konträren Wirkung, noch die sich aus seiner Eigenschaft als Lymphdrüsenextrakt ergebenden Folgerungen zugrunde.

Schon 1928 ist von FREY der Einfluß des Kallikreins auf das Wachstum junger Ratten geprüft worden. Verwendet wurden damals sehr kleine Mengen, die nicht so häufig gegeben wurden, wie wir es später taten. Aus einer von mir gemachten kurvenmäßigen Zusammenstellung dieser Versuchsergebnisse scheint aber doch eine Wachstumsbegünstigende Einwirkung des Hormons hervorzugehen.

Von einer Rattenfamilie von 8 Jungen mit den Anfangsgewichten von durchschnittlich 30 Gramm behandelte man vier alle zwei Tage mit 0,4 E. Kallikrein, die anderen 4 wurden nicht behandelt. Geachtet wurde dabei auf eine gleichmäßige Verteilung von männlichen und weiblichen Ratten in die beiden Gruppen. Das Kreislaufhormon wurde subcutan injiziert. Diese Versuche mit je 8 Ratten wurden fünfmal, also bei 40 Tieren, durchgeführt und ergaben in allen Serien ähnliche Resultate, d. h. die Gewichtskurven zeigen folgendes Ergebnis: die Größe der Tiere, die jeden zweiten Tag eine Hormoninjektion bekamen, hat schneller zugenommen als die der unbeeinflußt gebliebenen Tiere, und zwar verhielten sich die Gewichtszunahmen nach zwei Monaten folgendermaßen:

| Mit Kallikrein behandelte Tiere | Unbehandelte Tiere |
|---|---|
| 48 g | 35 g |
| 46 g | 32 g |
| 45 g | 32 g |
| 44 g | 31 g |

An der folgenden Kurve sieht man dargestellt das Wachstum einer Gruppe von Tieren. Dieser Kurve ähneln die anderen Wachstumskurven.



## EXPERIMENTELLER TEIL:

### 1. Wirkung des Hormons und seines Inaktivators auf das Wachstum der Tumoren.

Das Schema der folgenden Versuche über die Beeinflussung des Tumorwachstums durch Kallikrein- oder Inaktivator-Injektion ist dieses:

1. Tumorimpfung — sofortige Behandlung
2. Tumorimpfung — Behandlung beginnt 8 Tage später
3. Vorbehandlung 19 Tg. lang Impfung. Keine Weiterbehandlung
4. Vorbehandlung 19 Tg. lang Impfung. Weiterbehandlung
5. Impfung — Behandlung beginnt 16 Tage nach der Impfung
6. Impfung — Behandlung beginnt 22 Tage nach der Impfung, und zwar mit den doppelten Mengen Hormon bezw. Inaktivator
7. Vorbehandlung 10 Tg. lang Impfung. Weiterbehandlung mit den doppelten Mengen Hormon bezw. Inaktivator.
8. Impfung mit Tumoren von Tieren, die mit Kallikrein bezw. Inaktivator behandelt waren (Tumor-ferne Injektion)
9. Impfung mit einem Gemisch von Impfbrei und Hormon, bezw. Impfbrei und Inaktivator.
10. Impfung — Behandlung beginnt nach 10 Tagen, dauert 17 Tage lang, dann keine weitere Behandlung mehr
11. Impfung — Röntgenbestrahlung und Injektion nach 20 Tagen
12. Impfung mit Tumoren von Tieren, die mit Hormon bezw. Inaktivator behandelt waren. (Injektionen in den Tumor)

Die Experimente wurden an Sarkomen gemacht, weil die Sarkome in engerem Verhältnis zur Blutbahn stehen als die Carcinome.

Die Impfung erfolgte durch Herstellung eines Tumorbreis, der mit Traubenzucker vermischt in die Gegend der rechten Leiste injiziert wurde. Zur Verimpfung des Tumors wurde ein nicht erweichtes, nicht ulzeriertes Rattensarkom genommen, sehr fein zerkleinert und mit Traubenzuckerlösung in einem Porzellanmörser vermischt. Mit einer Spritze, durch die ein gutes Dosieren möglich war, wurde eine bestimmte Menge subkutan injiziert. Die täglichen Injektionen von Hormon und Inaktivator erfolgten meistens in die linke Achselgegend, also tumorfern, während bei einigen Serien und Einzelratten in den Tumor injiziert wurde. Zu den Injektionen wurde von allen Zusätzen freies Kallikrein verwandt, bezw. der von FREY-KRAUT und WERLE hergestellte Lymphdrüsen-Inaktivator.

Im Laufe der Versuche zeigte sich, daß die Resultate der Einzelversuche nicht ohne Ausnahme übereinstimmten. Es zeigten sich

einige Unterschiede, weniger in Hinsicht auf die Wachstumskurven, als auf den makro- und mikroskopischen Aufbau. Doch ist es möglich, aus den zahlreichen, oft wiederholten Versuchen ein gut verwertbares Resultat zu erlangen und die Art, nach der die Stoffe wirksam sind, festzulegen.

Die Größe der Tumoren wurde alle drei Tage durch Messung bestimmt und aufgezeichnet. Bei den folgenden Kurven ist jeweils auf der Abszisse die Zeit in Tagen und auf der Ordinate die Größe der Tumoren nach den jeweiligen Maßen eingetragen. Auf diese Weise ergibt sich ein klares Bild des Wachstums, dessen objektive Beurteilung noch durch Feststellung des Gewichtes des am Ende des Versuchs exstirpierten Tumors ergänzt wird.

Zu jeder Serie 1, 2, 3, 4 usw. gehören drei Gruppen a), b), c), von denen a als Kontrolle, b als Kallikrein-behandelte und c als Inaktivator-behandelte Gruppe gilt.

Zu jeder Gruppe gehören 10 Ratten, die auf gleiche Weise behandelt werden.

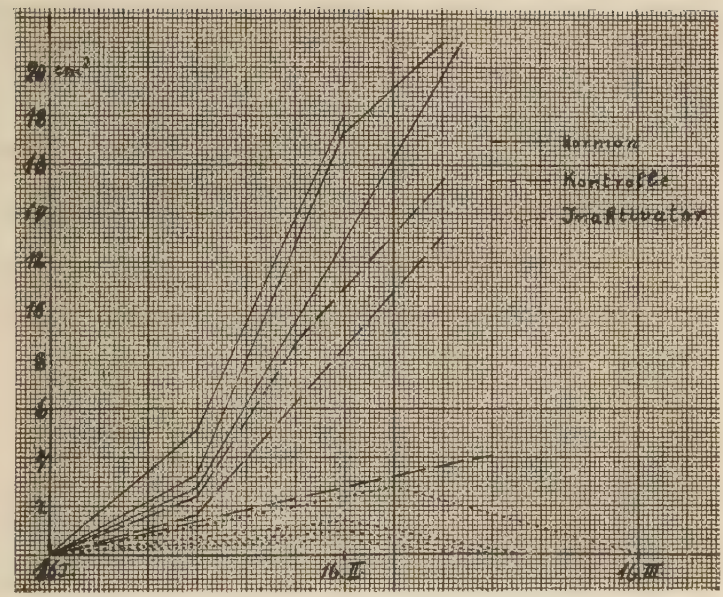
Zu achten ist auf den Tag der Impfung und den Tag, an dem die Behandlung beginnt.

**Serie 1**

Tumorimpfung am 16. 1. 30.

Behandlung ab 16. 1. 30. Die Behandlung wird am gleichen Tage begonnen und wird teilweise 2 Monate durchgeführt.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 2.**

a) Kontrolltiere
b) Kallikreintiere, die täglich 1 E. Kallikrein erhielten
c) Inaktivatortiere, die täglich 25 E. Inaktivator erhielten.

Aus der Versuchskurve der Serie 1 sieht man, daß die Tumoren der mit Kallikrein behandelten Tiere wesentlich rascher gewachsen sind, als die der unbehandelten Kontrolltiere, während im Gegensatz dazu die mit Inaktivator behandelten das umgekehrte Verhältnis zeigen. Das Wachstum der Tumoren der mit Inaktivator behandelten Tiere war von Anfang an sehr viel langsamer, hörte nach einem Monat ganz auf, und von da ab stellte sich eine Rückbildung der Tumoren ein, die schließlich ganz verschwanden. In der letzten Reihe (c) entwickelte sich der größte Tumor bis zu einem Ausmaß von 3:16 cm und brauchte, bis er völlig verschwunden war, vom Beginn der Impfung an bis zu dem Zeitpunkt, an dem er nicht mehr nachweisbar war, 54 Tage.

Am 7. 2. 30 exstirpierte ich je die zwei größten Tumoren der Gruppen a) b) c), wog sie und bekam folgende Zahlen:

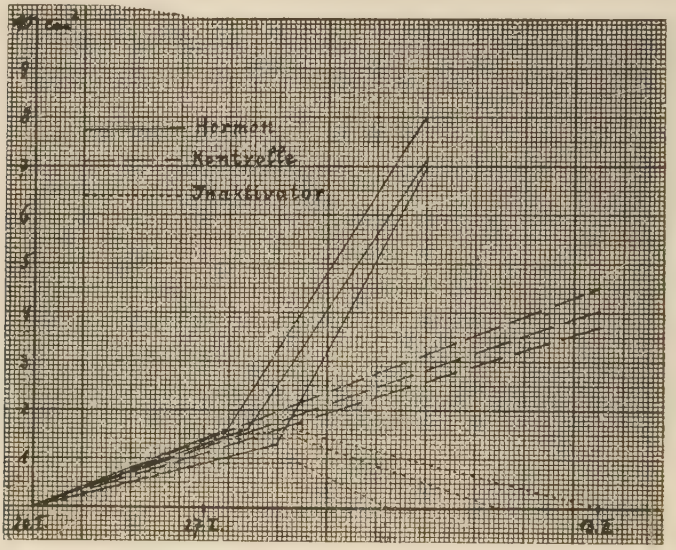
| | | |
|---|---|---|
| a) | 15 g | 5,5 g |
| b) | 32 g | 35 g |
| c) | 12 g | 2 g |

Die später exstirpierten Tumoren ergaben ganz ähnliche Zahlenunterschiede. Die mit Inaktivator behandelten Tumoren waren vollkommen verschwunden.

**Serie 2.**

Tumorimpfung am 20. 1. 30. Behandlung ab 27. 1. 30. Die Behandlung beginnt 8 Tage später und wird nur drei Wochen durchgeführt.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 3.**

a) 10 Kontrolltiere
b) 10 Kallikreintiere (angewandte Mengen wie vorher) 1 E.
c) 10 Inaktivartortiere (angewandte Mengen wie vorher) 25 E.

Die Wachstumsgruppe zeigt in Gruppe b erhöhtes Wachstum der mit Kallikrein behandelten Tumoren. dagegen in Gruppe c zunächst einen Stillstand des Tumorwachstums, dann ein schnelles Zurückgehen nach Einsetzen der Inaktivatorbehandlung. Der größte Tumor brauchte 23 Tage bis zum völligen Verschwinden, also viel kürzere Zeit, als der von Anfang an beeinflußte der Serie 1, eine Beobachtung, die uns wichtig erscheint.

In der Gruppe c findet sich aber eine Ausnahme, ein Tumor mit rapidem Wachstum.

Bei dieser Serie waren Ulzerationen häufig, doch nie wurden sie beobachtet bei den mit Inaktivator behandelten Tieren.

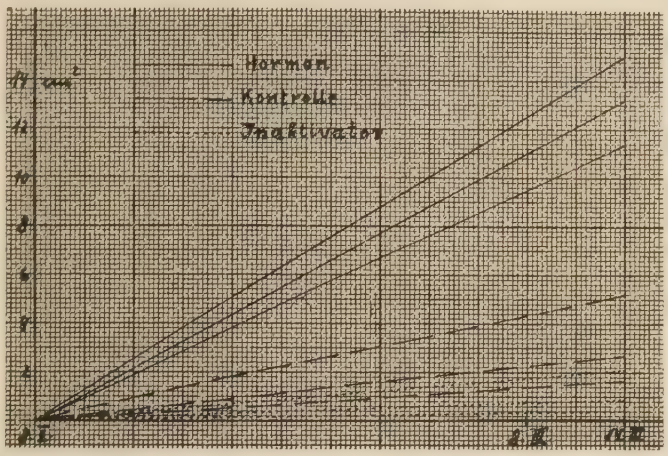
**Serie 3.**

Vorbehandlung 19 Tage lang: ab 20. 1. 30 bis 8. 2. 30 erhielten die Tiere je 1 E. Kallikrein bzw. 25 E. Inaktivator tägl. zugeführt.

Impfung am 8. 2. 30.

Eine Weiterbehandlung fand statt.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 4.**

a) 10 Kontrolltiere
b) mit Kallikrein vorbehandelte Tiere.
c) mit Inaktivator vorbehandelte Tiere.

Die Zeichnung veranschaulicht das Anwachsen der Tumoren bei Tieren, die zuerst mit Hormon (b) oder Inaktivator (c) 19 Tage lang vorbehandelt und dann erst geimpft wurden. Nicht vorbehandelt sind die Kontrolltiere (a).

Auch hier wieder zeigt die Wachstumskurve ein erhöhtes Wachstum der Tumoren bei mit Kallikrein vorbehandelten Tieren und ein geringes Tumorwachstum bei den mit Inaktivator vorbehandelten Tieren.

Am 14. 3. 30 exstirpierte ich alle Tumoren zur histologischen Untersuchung, wog sie und bekam folgende Gewichtszahlen der Gruppen a), b) und c):

| | | | |
|---|---|---|---|
| a) | 23 g | 3 g | 1 g |
| b) | 45 g | 11 g | 3 g |
| c) | 7 g | 2 g | 0,5 g |

Auch die anderen Tumoren dieser Gruppen standen, was ihre Gewichtszahlen anbetrifft, in demselben Verhältnis, und zwar hatten die mittleren Gewichtswerte ein Verhältnis von 1 : 2 : 5.

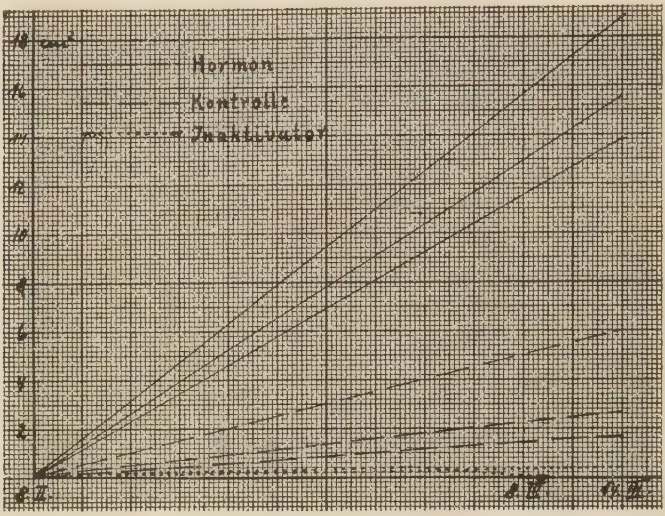
**Serie 4.**

Vorbehandlung 19 Tage lang; ab 20. 1. 30 bis 8. 2. 30 erhielten die Tiere je 1 E. Kallikrein bzw. 25 E. Inaktivator täglich zugeführt.

Impfung am 8. 2. 30.

Weiterbehandlung in derselben Weise.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Dia- wiedergegeben:




**Kurve 5.**

a) 10 Kontrolltiere
b) 10 Hormontiere (Vorbehandlung und Weiterbehandlung mit denselben Mengen Kallikrein.)
c) 10 Inaktivatortiere (Vorbehandlung und Weiterbehandlung mit denselben Mengen Inaktivator.)

Die Wachstumskurve zeigt wieder das charakteristische Bild. Bei b) ein erhöhtes Tumorwachstum der mit Hormon vor- und weiterbehandelten Tiere. Bei c) ein geringes Tumorwachstum als bei den Kontrolltieren, dann ein allmähliches Zurückgehen, das mehr als einen Monat in Anspruch nimmt.

Während also im vorigen Versuch durch die vorausgehende Inaktivatorbehandlung nur eine Verringerung des Tumorwachstums erzielt worden war, sehen wir jetzt, bei Fortsetzung der vor der Impfung begonnenen Inaktivator-Zufuhr alsbald ein Stillstehen des Tumorwachstums, teilweise sogar ein Verschwinden.

Am 14. 3. 30 wurden alle Tumoren exstirpiert. Die Gewichtszahlen der verschiedenen Gruppen waren folgende:

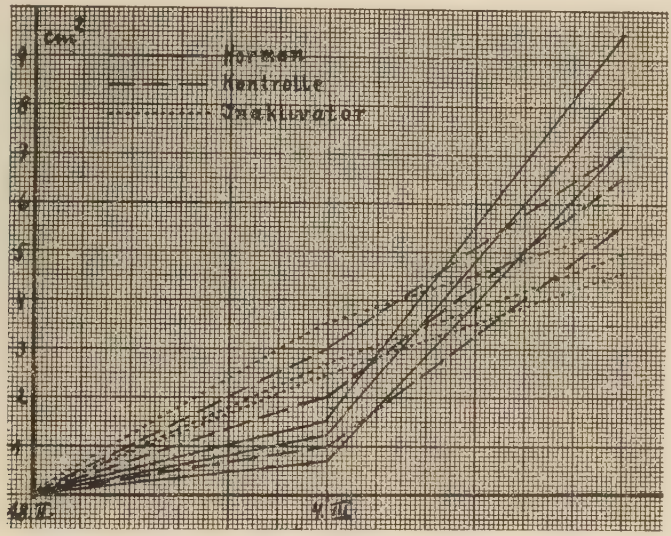
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| a) | 8 g | 1 g | 0,5 g | 0,5 g |
| b) | 24 g | 6 g | 1 g | 1 g |
| c) | 0,5 g | 0,5 g | die anderen Tumoren dieser Gruppe waren verschwunden | |

## Serie 5.

Behandlung im Spätstadium der Tumoren.

Impfung am 18. 2. 30. 16 Tage abwarten. Dann Beginn der Injektionsbehandlg. am 4. 3. 30.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 6.**

a) 10 Kontrolltiere
b) 10 Hormontiere, die 16 Tage mit den bisher verwendeten Men-
b) 10 Hormontiere, die 16 Tage nach der Impfung mit den bisher verwendeten Mengen Kallikrein behandelt wurden. (1E. tgl.)
c) 10 Inaktivatortiere, die 16 Tage später mit Inaktivator behandelt wurden. (25E. tgl.)

Am Tage des Beginns der Behandlung waren die 16 Tage alten Tumoren im Durchschnitt pflaumengroß.

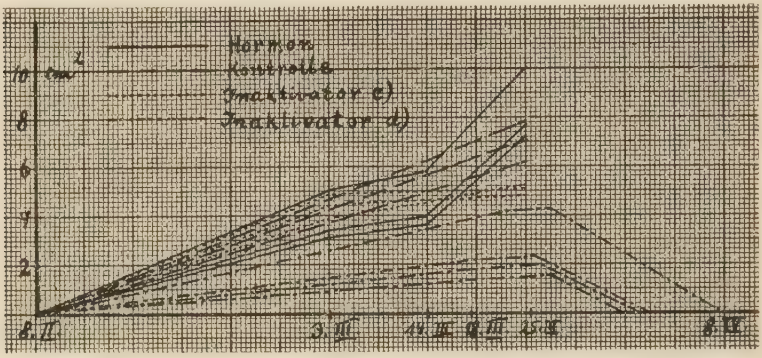
Die Wachstumskurve zeigt bis zum 4. 3. 30 ein gleichmäßiges Wachstum aller Tumoren. Von diesem Tage ab behandelte ich die größten Tumoren mit Inaktivator, die kleinsten mit Hormon. Ein mittelgroßes Drittel blieb unbehandelt. Dann exstirpierte ich am 17. 3. 30 alle Tumoren. Die Gewichtsunterschiede waren unbedeutend; dennoch ließ sich eine gewisse Beeinflussung des Tumorwachstums erkennen und zwar im Sinne der vorher gemachten Beobachtungen.

**Serie 6.**

Impfung am 8. 2. 30.

Behandlung beginnt nach 22 Tagen, und zwar mit den **doppelten** Mengen Hormon bezw. Inaktivator.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 7.**

a) 10 Kontrolltiere.
b) Ab 3. 3. 30 11 Tage lang Behandlungen mit 50 E. Inaktivator. Ab 14. 3. 30 11 Tage lang Behandlung mit 2 E. Hormon.
c) Ab 3. 3. 30 22 Tage lang 50 E. Inaktivator.
d) Ab 18. 3. 30 20 Tage lang 50 E. Inaktivator. (Zur Gruppe d gehörten die Tiere mit den kleinsten Tumoren.)

Die Wachstumskurve zeigt zunächst wieder eine recht gleichmäßige Vergrößerung der meisten Tumoren (Gruppe a), b), c).) Als aber bei Gruppe b) dann der Inaktivator abgesetzt und an seiner Stelle Kallikrein gegeben wurde, nahm das Wachstum rapide zu. Bei Gruppe c) wurde die Behandlung mit Inaktivator fortgesetzt, und es trat ein deutlicher Wachstumsunterschied gegen die Gruppe b) ein.

Die Tiere, bei denen von vornherein das Tumorwachstum etwas zurückgeblieben war, (Gruppe d) wurden abgesondert und ihnen täglich 50 E. Inaktivator gegeben. Bei dieser Gruppe bewirkte der Inaktivator zunächst gehemmtes Wachstum, dann ein vollständiges Zurückgehen der Tumoren. Der größte der zurückgehenden Tumoren, war vor der Behandlung 3 : 2,1 cm groß.

Am 25. 3. 30 wurden alle Tumoren der Serie 6 exstirpiert. Es ergaben sich folgende meßbare Gewichtszahlen:

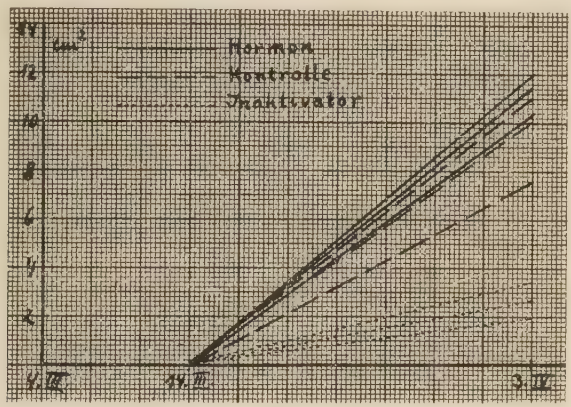
| | | | |
|---|---|---|---|
| a) | 52 g | 48 g | 25 g |
| b) | 74 g | 71 g | 35 g |
| c) | 44 g | 42 g | 21 g |
| d) | 0 g | 0 g | 0 g |

## Serie 7.

Vorbehandlung ab 4. 3. 30
Impfung am 14. 3. 30 und

Weiterbehandlung ab 14. 3. 30 mit den doppelten Mengen Hormon und Inaktivator.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 8.**

a) Kontrolltiere.
b) 10 Tiere, die 10 Tage lang vorbehandelt sind mit 1 E. Hormon.
c) 10 Tiere, die 10 Tage lang vorbehandelt sind mit 50 E. Inaktivator.

Die Wachstumskurve zeigt am 3. 4. 30 ein gleiches Wachstum der Gruppen a und b, im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorbehandelten Serien 3 und 4. Allerdings währt in diesem Falle die Vorbehandlungsdauer nur 10 Tage, während wir bei den Serien 3 und 4 vor der Impfung 19 Tage lang Hormon gespritzt hatten.

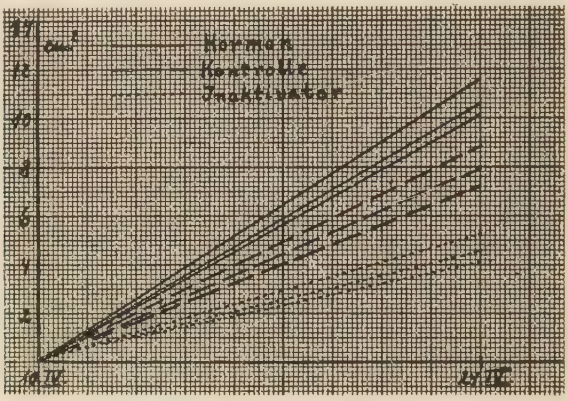
Bei Gruppe c ist das Wachstum deutlich vermindert. Im Durchschnitt sind die Tumoren der mit Inaktivator behandelten Tiere um $^1/_3$ kleiner als die der Kontrolltiere und der mit Hormon behandelten.

Die 10tägige Vorbehandlung mit Kallikrein genügte also noch nicht, um einen Einfluß auf das Tumorwachstum erkennen zu lassen, während bei den 10 Tage mit Inaktivator vorbehandelten Tieren der hemmende Einfluß deutlich meßbar ist.

**Serie 8.**

Impfung am 10. 4. 30 mit Tumoren von verschieden behandelten Tieren.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 9.**

b) 10 Tiere mit dem Tumor einer Ratte geimpft, die 7 Tage lang mit 1 E. Hormon behandelt worden ist.
c) 10 Tiere mit dem Tumor einer Ratte geimpft, die 7 Tage lang täglich mit 50 E. Inaktivator behandelt worden ist. (Der Tumor war schon in Rückbildung begriffen.)

Es wurde Tumorfern injiziert.

Die Wachstumskurve zeigt ein gesteigertes Wachstum der Tumoren, die früher mit dem Hormon behandelt worden waren. Im Gegensatz dazu wurde ein vermindertes Wachstum beobachtet bei den Sarkomen, die vor der Impfung mit Inaktivator gespritzt wurden.

Eine Behandlung fand nicht statt. Nach 14 Tagen wurde exstirpiert und es ergaben sich folgende Gewichtszahlen:

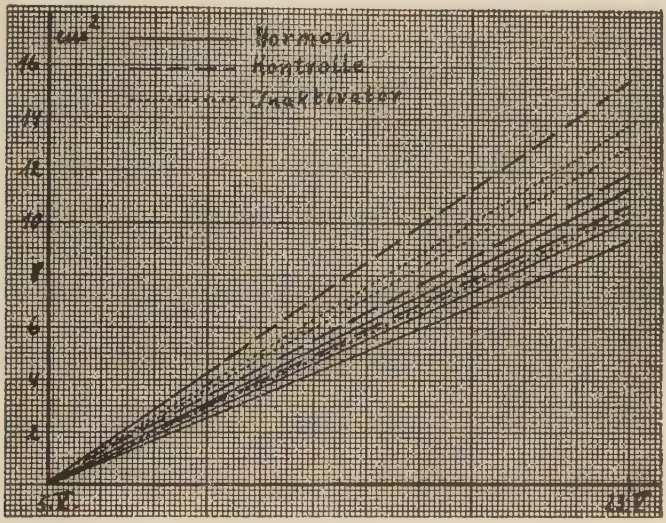
| | | |
|---|---|---|
| a) | 39 g | 38 g |
| b) | 45 g | 43 g |
| c) | 30 g | 21 g |

**Serie 9.**

Impfung am 5. 5. 30. mit einem Gemisch von Impfbrei und Hormon bezw. von Impfbrei und Inaktivator.

Exstirpation am 23. 5. 30.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 10.**

1 Tumor wurde in drei Teile geteilt, ein Teil mit Traubenzuckerlösung, der zweite mit 10 E. Hormon und Traubenzuckerlösung, der dritte mit 500 E. Inaktivator und Traubenzucker vermischt. Dann wurde jeder Ratte $^1/_{10}$ des Tumorbreis injiziert, sodaß jede Ratte von

a) Tumorbrei
b) Tumorbrei und 1 E. Hormon
c) Tumorbrei und 50 E. Inaktivator

bekam.

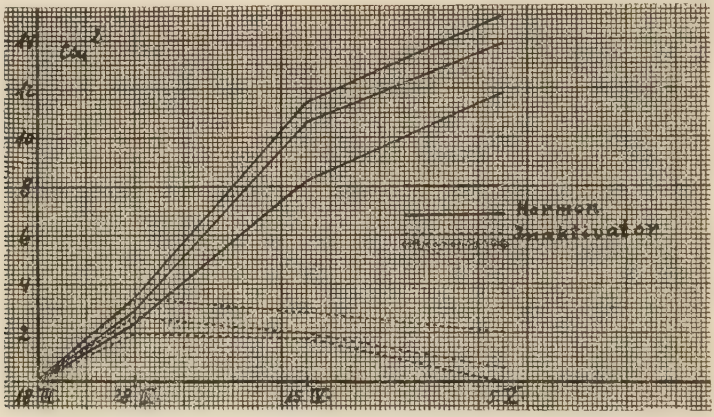
Die Wachstumskurve zeigt keinen sicheren Unterschied der verschiedenen Tumoren. Die Gewichte bei der Exstirpation unterscheiden sich um wenige Gramm. Die mit Tumorbrei und Hormon geimpften Tumore zeigen die geringsten Gewichtszahlen.

Auch auf die Zahl der angehenden Tumoren hat die Mischung mit Inaktivator und Hormon keinen Einfluß.

**Serie 10.**

Impfung am 18. 3. 30. Behandlung ab 28. 3. 30 bis zum 15. 4. 30. Dann keine weitere Behandlung mehr.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 11.**

a) 10 Tiere, die ab 28. 3. 30 täglich mit 1 E. Hormon behandelt werden.
b) 10 Tiere, die ab 28. 3. 30 täglich mit 50 E. Inaktivator behandelt werden.

Ab 15. 3. 30 findet keine Behandlung mehr statt.

Die Wachstumskurve zeigt ein zunehmendes Wachstum der mit Hormon behandelten Tumoren. Nachdem am 15. 4. die Behandlung abgebrochen wird, geht das Wachstum weiter, nimmt aber nicht mehr so rapide zu.

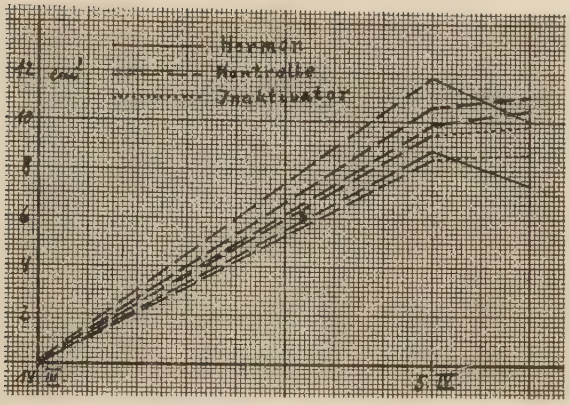
In Gruppe b nimmt die Größe der Tumoren ab, nach dem Einsetzen der Behandlung. Nachdem die Behandlung aufgehört hat, gehen sie weiter zurück, doch langsamer als bei steter Behandlung. Noch nach einem Monat sind sie fühlbar. Sie sind vollkommen erweicht und bei der Exstirpation eines einzelnen findet man gelbe Nekrosen, die den ganzen Tumor ausfüllen.

**Serie 11.**

Impfung am 14. 3. 30 Röntgenbestrahlung am 5. 4. 30

Zu gleicher Zeit mit der Bestrahlung wurde eine Injektion von Hormon bezw. Inaktivator vorgenommen.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:




**Kurve 12.**

Dieser Versuch wurde, anstatt mit je 10 nur mit je vier Tieren gemacht. Die Resultate waren schlecht, da die meisten Tiere wenige Tage nach der Bestrahlung starben.

a) 4 Kontrolltiere am 5. 4. 30 bestrahlt.
b) 4 Tiere, die zur gleichen Zeit mit der Bestrahlung 1 E. Hormon injiziert bekamen.
c) 4 Tiere, die zur gleichen Zeit mit der Bestrahlung 50 E. Inaktivator injiziert bekamen.

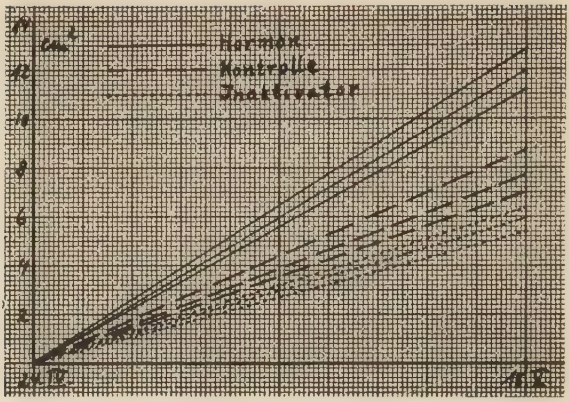
Mit einiger Sicherheit konnte ich feststellen, daß die Tumoren, die zu gleicher Zeit mit der Bestrahlung Hormon injiziert bekamen, nach der Bestrahlung rascher zurückgingen als die anderen bestrahlten Tumoren.

**Serie 12.**

Impfung am 24. 4. 30 Exstirpation am 15. 5. 30

Die Anordnung der Serie 12 ist ähnlich der der Serie 8. Es werden vorbehandelte Tumoren verimpft, doch wird diesmal die Vorbehandlung durchgeführt, indem in den Tumor Kallikrein bezw Inaktivator injiziert werden.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist durch das folgende Diagramm wiedergegeben:



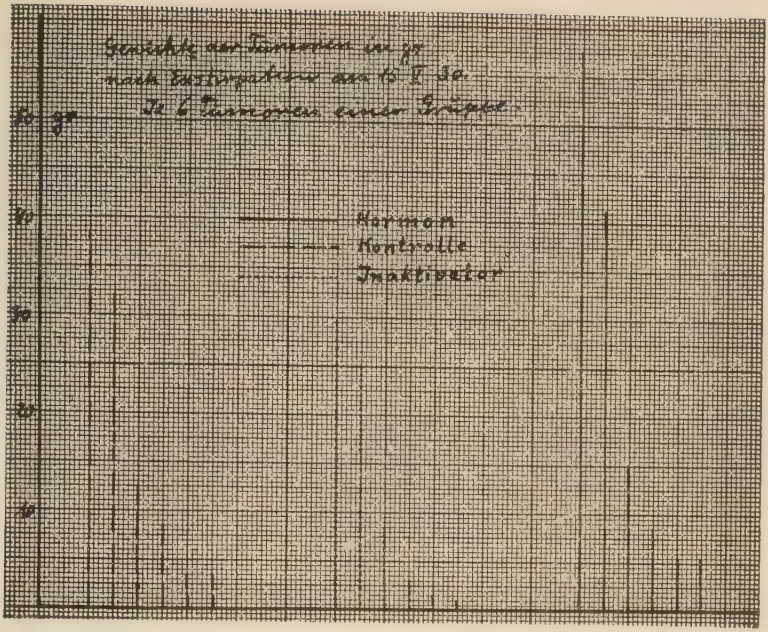

**Kurve 13.**

a) 10 Kontrolltiere
b) 10 Tiere, die mit einem 10 Tage lang mit 1 E. Kallikrein behandelten Tumor, geimpft werden.
c) 10 Tiere, die mit einem, 10 Tage lang mit 50 E. Inaktivator behandelten Tumor, geimpft werden.

Der mit Inaktivator behandelte Tumor, der verimpft wurde, war schon im Zurückgehen begriffen, während der mit Kallikrein behandelte Tumor ein erhöhtes Wachstum zeigte.

Die Wachstumskurve zeigt das schnellere Wachstum der Tumoren, die von dem mit Hormon weiterbehandelten Tumor weitergeimpft sind. Im Gegensatz dazu ein verlangsamtes Wachsen der von den mit Inaktivator behandelten abgeimpften Tumoren.

Nach drei Wochen wurden sämtliche Tumoren exstirpiert und es ergab sich einleuchtend ein Unterschied in den Endgewichten, den ich in Kurve 14 kurvenmäßig dargestellt habe.




**Kurve 14.**

Aus den Ergebnissen der Serien 3 und 4 glaubte ich, schließen zu können, daß die Prozentzahl der angehenden Tumoren verschieden sei, je nach der Vorbehandlung. Und zwar zeigte sich bei 2 Serien von 60 Ratten eine Beeinflussung wie folgt:

Die Tumoren gingen an

| | |
|---|---|
| bei Hormon-vorbehandelten Tieren | mit 90% |
| bei Kontrolltieren | mit 85% |
| bei Inaktivator-behandelten Tieren | mit 58% |

Diese Versuche wollte ich wiederholen mit der Serie 7, doch war hier kein Unterschied in der Prozentzahl der angehenden Tumoren zu sehen, wie sich ja auch die Wachstumskurven dieser Serie nicht wie die der Serien 3 und 4 verhielten. Es mag dies auf die nicht lange genug währende Vorbehandlung zurückzuführen sein.

Ausführungen:

## EXPERIMENTELLER TEIL:

### 2) Wirkung der Behandlung auf den makroskopischen Aufbau der Tumoren.

Zur Herstellung der makroskopischen Präparate verwandte ich die Tumoren der Serien 5, 7 und 11. Bei der Exstirpation waren die Tumoren sehr groß, und zwar ziemlich gleichmäßig, weil sie teilweise erst im Spätstadium beeinflußt worden waren, teilweise nur kurze Zeit vorbehandelt waren.

Nach der Exstirpation wurden sie erst in PICK'sche Lösung 1, dann in Alkohol, dann in PICK'sche Lösung 2 eingelegt. Bevor sie in den Alkohol kamen, wurden sie längs geschnitten.

#### Beschreibung des makroskopischen Bildes der Tumoren der Serie 5.

(Impfung am 18. 2. 30, Behandlung ab 4. 3. 30. Exstirpation am 17. 3. 30)

Schon bei Betrachtung der ganzen Tumoren war ein Unterschied wahrzunehmen. Man konnte bei manchen auf die Art der vorgehenden Behandlung schließen, wenn man nur auf die Farbe achtete. Die mit Kallikrein behandelten Tumoren sahen sehr viel blutreicher aus als die Kontrolltumoren, die eine gelblich-graue Farbe hatten. Die mit Inaktivator behandelten Tumoren hatten eine mehr homogen rötliche Farbe mit bläulichem Schimmer.

Viel deutlicher wurde der Unterschied, wenn man die Schnitte betrachtete. Danach konnte man klar drei Arten von Tumoren unterscheiden.

Die Kontrolltumoren sahen gelblich-grau aus, waren blutarm. Die Randzone vom erhaltenen Tumorgewebe war verhältnismäßig breit, die Zentren ausgedehnt nekrotisch.

Die mit Kallikrein behandelten Tumoren waren hyperämisch, sehr blutreich, die Struktur deutlich, viele Blutungen zu erkennen. Sie hatten eine ziemlich breite Randzone von erhaltenem Tumorgewebe und verhältnismäßig wenig Nekrosen.

Die mit Inaktivator behandelten Tumoren sahen homogenrötlich aus ohne besondere Zeichnung, hatten eine minimal schmale Randzone von erhaltenem Tumorgewebe, alles übrige war nekrotisch. Gefäße und Blutungen waren kaum zu sehen, die Farbe war etwas bläulich.

Auch die anderen Serien bestätigten diese Resultate. Die schon zurückgegangenen Tumoren, die mit Inaktivator behandelt waren, waren vollkommen nekrotisch und es entleerte sich aus ihnen ein gelblicher Brei.

### Das makroskopische Bild der Tumoren der Serie 7.

(Impfung am 14. 3. 30, Vorbehandlung ab 4. 3. 30, keine Weiterbehandlung, Exstirpation am 3. 4. 30)

Die Vorbehandlung umfaßte 10 Tage, wurde dann ausgesetzt, um die Tumoren nach 4 Wochen zu exstirpieren.

Die makroskopischen Unterschiede waren nicht so einleuchtend wie die der Serie 5. Die meisten der vorbehandelten Tumoren ähnelten sehr den Kontrolltumoren. Dieses Ergebnis ist nicht erstaunlich bei der kurzen Vor- und fehlenden Nachbehandlung.

### Das makroskopische Bild der bestrahlten Tumoren der Serie 11.

Nach der Bestrahlung sah man bei den mit Inaktivator behandelten Tumoren ausgedehnte Nekrosen, die scharf gegen die Randzone abgegrenzt waren.

Aehnlich sahen auch die Kontrolltumoren aus.

Die mit Kallikrein gespritzten und dann bestrahlten Tumoren waren diffus zerfallen und nekrosefreie Stellen waren kaum zu sehen.

Um festzustellen, ob die Wirkung des Kallikreins und des Inaktivators auf den makroskopischen Bau der Tumoren auch nach kurzer Zeit schon zu sehen war, injizierte ich einer Serie von Ratten je 1 E. Hormon bezw. 50 E. Inaktivator und exstirpierte nach 5 Minuten, ¼ Stunde, ½ Stunde, und 1 Stunde die Tumoren.

Doch konnte ich hierbei eine Beeinflussung nicht erkennen, eine Hyperämie nicht feststellen.

Ausführung:

## EXPERIMENTELLER TEIL:

### 3. Wirkung der Behandlung auf den mikroskopischen Aufbau.

Zur histologischen Untersuchung wurden die Serien 1, 3 und 4 benutzt.

Serie 1. Impfung — sofortige Behandlung.

Serie 2. Vorbehandlung — Impfung — Keine Weiterbehandlung.

Serie 3. Vorbehandlung — Impfung — Weiterbehandlung.

Die größten Unterschiede im histologischen Aufbau waren bei der von Anfang an behandelten Gruppe 1 und bei 3 zu erkennen, während die Unterschiede bei Gruppe 2 nicht so deutlich waren. Zum Vergleich nahm ich zwei Tumoren möglichst ähnlicher Größen; gleichgroße waren nicht vorhanden, da ja die mit Inaktivator behandelten Tumoren meistens im Zurückgehen begriffen waren.

Auffallend war, daß selbst die kleinsten mit Inaktivator behandelten Tumoren vollkommen nekrotisch waren, während die größ-

ten mit Hormon behandelten Tumoren viel weniger Nekrosen aufwiesen.

Das folgende Schema zeigt deutlich die histologischen Unterschiede.

Bei den mit Inaktivator behandelten Tumoren war eine deutliche Bindegewebskapsel zu sehen, die bei der Kontrolle wenig, bei dem mit Kallikrein behandelten Tumor kaum vorhanden war.

Die Zahl der Randgefäße und der Gefäße im Innern des Tumors ist bei den mit Kallikrein behandelten Tumoren viel größer. Auch die Blutungen im Tumor waren verschieden. Aehnlich wie das makroskopische Bild hatte der mit Kallikrein behandelte Tumor sehr viel Blutungen, während sie bei den mit Inaktivator behandelten fast fehlten.

Die Nekrosen finden sich analog dem makroskopischen Befund.

Die Randzohne war bei den vollkommen nekrotischen mit Inaktivator behandelten Tumoren sehr schmal, bei den mit Kallikrein behandelten breit.

Endlich muß ich noch die Gefäßwände erwähnen, die bei den mit Inaktivator behandelten Tumoren auffallend stark ausgebildet waren.

Schematisch zusammengestellt, sind die histologischen Unterschiede ungefähr folgende:

| | Kallikrein | Kontrolle | Inaktivator |
|---|---|---|---|
| Bindegewebskapsel | Kaum vorhanden | Mäßig ausgebildet | Derb, breit |
| Bindegewebe im Tumor | Ganz vereinzelt | Mäßig viel | Häufig |
| Randzone | Breit | Mittel | Sehr schmal |
| Randgefäße | Groß, viel 16 i. Gesichtsfeld | Groß, viel 14 | Sehr wenig 2 |
| Gefäße im Tumor | Groß, viel 6 | Viel 4 | Sehr wenig 2 |
| Nekrose | Minimal trotz Tumorgröße | Gering | Ausgebreitet. Kleine Tumoren ganz nekrotisch. |
| Gefäßwände | schmal | — | Besonders stark. |

## THEORETISCHER TEIL.

### Ueber ähnliche Versuche und die Möglichkeit einer Erklärung.

Zu den Wachstumskurven:

Die Wachstumskurven, die sich bei den verschiedensten Versuchsanordnungen ergaben, zeigen übereinstimmend ein gesteigertes Wachstum der mit Kallikrein behandelten Tumoren, ein gehemmtes Wachstum, teilweise ein Zurückgehen und schließliches Verschwinden der mit Inaktivator behandelten Tumoren. Das Zurückgehen bezieht sich nur auf Tumoren, die eine gewisse Größe vor dem Einsetzen der Behandlung noch nicht überschritten hatten. Der größte noch zurückgehende Tumor war vorher 3 : 2,1 cm groß.

Die Konzentration und Menge, in der der Inaktivator gegeben wurde, schien keinen großen Einfluß auf den Wachstumsrückgang zu haben. Mit sehr kleinen Mengen Inaktivator ist nicht experimentiert worden.

Dagegen führten größere Mengen Kallikrein eine bedeutendere Steigerung des Wachstums herbei. Diese Steigerung mag auf folgende Weise erklärt werden:

Die bessere Durchblutung und erhöhte Sauerstoffzufuhr verbessert die Lebensbedingungen der Tumorenzellen, bedingt eine bessere Ernährung und fördert dadurch das Wachstum. Eine Steigerung tritt ebenso ein, wenn das Kallikrein Tumorfern injiziert wird, als wenn es in den Tumor selbst eingespritzt wird.

WATERMANN wies auf die Bedeutung des Sauerstoffs im Tumorgewebe hin.

O. WARBURG spricht von der Veranlagung spezifischer Zellen (Geschwulstzellen), faßt die angeborene Veranlagung im chemischen Sinn auf und nimmt an, daß manche Zellen von Hause aus zu stärkerer anaerober Glykolyse neigen. Diese angeborene Fähigkeit würden die Zellen bei Eintritt von Sauerstoffmangel zur Geltung bringen.

Dann müßten die Tumoren im Wachstum gehemmt sein, wenn die Sauerstoffzufuhr vermehrt würde. Das Gegenteil tritt ein.

Bei den Serien, die geimpft wurden, nachdem die Tiere mit Kallikrein bezw. Inaktivator vorbehandelt wurden, zeigten sich sowohl im Wachstum wie im Angehen der Tumoren Unterschiede, vor allem bei der Serie, die lange genug, 19 Tage lang, mit den Stoffen vorbehandelt war. Die Prozentzahlen der angehenden Tumoren sind schon im experimentellen Teil angeführt.

Hierzu gibt es unter früher gemachten Versuchen viele Parallelen. Ich führe nur die von SILBERSTEIN gemachten Versuche über eine Insulin-Vorbehandlung an, bei der er ein schlechteres Angehen der Tumoren bei mit Insulin vorbehandelten Tiere gegenüber dem Angehen bei normalen Tieren feststellte.

Durch Herabsetzen der Oberflächenspannung des Tumors während des Wachstums oder gleich bei der Impfung ist es möglich, das Wachstum zu steigern. Ob Hormon oder Inaktivator irgend eine Beziehung zur Oberflächenspannung haben, suchte ich durch die Beimischung dieser Stoffe zum Impfbrei festzustellen, wie es in Serie 9 gemacht wurde.

ASKANAZY konnte durch Beimischung von 4% Aetherwasser zum Impfbrei eine Steigerung des Wachstums der Terratoide hervorrufen.

Aus der Wachstumskurve der Serie 9, deren Tumoren durch Beimischung von Inaktivator und Kallikrein verimpft wurden, konnte ich keinerlei steigernde oder hemmende Wirkung feststellen. Also ist es nicht anzunehmen, daß das Hormon irgendwelchen mechanischen Einfluß auf das Wachstum hat. Diese Versuche sprechen eher für meine Erklärung der Wachstumssteigerung durch bessere Ernährung.

Zu dem Versuch, den Tumor zu bestrahlen, nachdem vorher den Tieren Hormon injiziert war, kam ich auf folgende Weise:

FREY hatte bei einem Gesichtskarzinom wiederholt die Beobachtung gemacht, daß nach Kallikrein-Injektionen der Tumor stärker rot und hyperaemisch wurde. Die Farbe blaßte allmählich wieder ab. Er glaubte, durch diese Hyperaemisierung eine leichtere Zugänglichkeit der Tumorzellen für Röntgenstrahlen herbeizuführen. Nach den mit der Kallikrein-Injektion verbundenen therapeutischen Bestrahlung ging auch tatsächlich das handtellergroße Karzinom ganz auffallend rasch zurück und vernarbte schließlich vollständig.

Ausgehend von diesen, durch weitere Beobachtungen gestützten Fall machte ich die Versuche an allerdings wenigen Ratten, die auch noch, wegen der Schwierigkeit der Bestrahlung, nach wenigen Tagen starben.

Bei der makroskopischen Untersuchung der Tumoren fand ich einen weitgehenden Zerfall der vorher mit Hormon injizierten Tumoren, an sich schon ein bemerkenswerter Unterschied zu dem nur mit Kallikrein behandelten Tumoren, die wenig Nekrose des Gewebes zeigten. Diese Beobachtung des weitgehenden Zerfalls entsprach der Annahme, daß die Bestrahlung intensiver wirken kann, wenn das Organ vorher hyperaemisch gemacht worden ist.

Die Resultate der Serie 12, deren Tiere mit schon behandelten Tumoren geimpft wurden, waren vorauszusehen. Es ist bekannt, daß man die Wachstumskraft von Tumoren steigern und schwächen kann.

BORST schreibt in seinem Kapitel über echte Geschwülste: Die Transplantationsexperimente zeigen die Möglichkeit, die „Virulenz" des Tumormaterials (Wuchskraft und Ueberpflanzungsfähigkeit) durch fortgesetzte Verpflanzung auf neue Tiere zu steigern. Wie auf der einen Seite die Virulenz des Impfmaterials künstlich gesteigert werden kann, so kann sie auch vermindert werden, durch chemisch-physikalische, thermische und andere Eingriffe, welchen man das Tumormaterial vor der Ueberimpfung unterwirft.

## Zum makroskopischen Bild der Tumoren.

In der Morphologie der Impftumoren können während des Wachstums Aenderungen eintreten. Nach BORST können im Verlauf der Ueberimpfung oder unter dem Einfluß von experimentellen Eingriffen die Morphologie und Biologie der Tumoren starken Wechsel

zeigen. Es treten dann verschiedene Erscheinungen auf, unter anderem der spontane Verlust des haemorrhagischen Charakters bei gewissen Tumoren. (BASEFORD)

Diese Erscheinung tritt bei meinen verschiedenen behandelten Tumoren sehr klar auf. Die mit Kallikrein behandelten Tumoren zeigen haemorhagisches Aussehen, während die mit Inaktivator behandelten wenig Gefäße, Blutungen usw. haben.

DIEBELT macht darauf aufmerksam, daß die regreßiven Metamorphosen nicht immer auf mangelhafte Gefäßversorgung zurückzuführen sind, sondern vielleicht auf einer primären Kurzlebigkeit der Geschwulstzellen beruht. (BORST)

Nach BORST sind rückläufige Metamorphosen häufig in besonders schnell wachsenden Tumoren. Ebenso fettige Entartung, Nekrose. Sie sind zum Teil der Ausdruck von Störungen der Ernährung, die sich aus einem Mißverhältnis zwischen Proliferation und Vascularsation in den Geschwülsten ergibt.

Nach GOLDMANN können Nekrosen auch bei reichlicher Vascularisation eintreten.

Die bei meinen Versuchen entstehenden makroskopischen Bilder widersprechen diesen Behauptungen nicht, aber es zeigte sich, daß eine Abhängigkeit der Ausdehnung der Nekrose von der Vascularisation bestand. Ich sah zwar auch bei den großen, mit Kallikrein behandelten Tumoren, ausgedehnte Nekrosen, doch waren sie gering im Verhältnis zu der Ausdehnung der Nekrosen der meist viel kleineren mit Inaktivator behandelten.

Nach EHRLICH ist die Virulenz einer Geschwulst von maßgebender Bedeutung für ihre histologische Struktur.

Die mikroskopische Untersuchung bestrahlter Tumoren zeigt eine elektiv zerstörende Wirkung der Strahlen auf die wuchernden Geschwulstzellen, die unter schweren Degenerationserscheinungen zerfallen, während das Bindegewebe in mächtige Wucherung gerät und sich in narbige Schwielen umwandelt. (BORST).

Dieses Bild des Zerfalls kam in meinen Versuchen sehr viel deutlicher bei den drei mit Kallikrein injizierten Tumoren zum Ausdruck, die sehr stark zerfallen waren, als an den zu gleicher Zeit mit Inaktivator injizierten.

## Zum mikroskopischen Bild der Tumoren.

In der Allgemeinen Pathologie der malignen Geschwülste spricht BORST von der Möglichkeit der Erweiterung und Neubildung von Gefäßen in der Umgebung größerer Gefäße.

Wie aus dem experimentellen Teil hervorgeht, habe ich in den histologischen Präparaten vor allem einen Unterschied in Zahl, Form und Größe der Gefäße gefunden, ein Unterschied, der für die Möglichkeit einer Neubildung von Kapillaren durch das Kallikrein spricht und damit die Annahme bestätigen würde, daß durch die Vermehrung der Gefäße und durch ihre Erweiterung die Ernährung verbessert, die Sauerstoffzufuhr erhöht und das Wachstum gesteigert wird. Die mit Inaktivator behandelten Tumoren zeigten ganz wenig Gefäße. Diese Gefäße zeichneten sich durch ganz besonders stark durchblutete Wände aus.

Von Interesse würde sein, über den Unterschied des Stoffwechsels der verschieden behandelten Tumoren etwas zu erfahren. Man könnte ja nach dem Wachstum annehmen, daß der mit Kallikrein behandelte Tumor einen vermehrten Stoffwechsel zeigt. Es wäre auch von Wichtigkeit zu wissen, ob das Hormon beim normalen Tier den Grundumsatz erhöht, was auch der besseren Durchblutung zugeschrieben werden könnte.

Vor allem müßten die Versuche über Injektionen und gleichzeitige Bestrahlung wiederholt werden, da dort eine praktische Anwendungsmöglichkeit läge.

In der Einleitung sprach ich von Berührungspunkten, die diese Versuche mit den schon früher gemachten Adrenalin-Versuchen haben. Diese liegen in der teilweisen antagonistischen Wirkung der beiden Stoffe auf den Kreislauf usw. Das Kallikrein bewirkt eine Blutdrucksenkung, eine Erweiterung der Kapillaren. Adrenalin bewirkt eine Blutdrucksteigerung, eine Gefäßkontraktion. Kallikrein bewirkt eine Steigerung des Tumorwachstums, Andrenalin eine Hemmung des Wachstums.

Wenn ich die Steigerung dadurch erkläre, daß durch die Kapillarerweiterung eine bessere Durchblutung des Gewebes, eine bessere Ernährung stattfindet, könnte man die Hemmung durch das Adrenalin vielleicht dadurch erklären, daß durch Kontraktion der Gefäße eine mangelhafte Durchblutung, mangelhafte Ernährung und Sauerstoffzufuhr geschaffen wird.

## ZUSAMMENFASSUNG.

Kurz zusammengefaßt ist das Ergebnis meiner Untersuchungen folgendes:

1. Das Kallikrein bewirkt mit größter Regelmäßigkeit bei Rattensarkomen ein vermehrtes Tumorwachstum, während die Inaktivatorbehandlung der Tiere mit derselben Regelmäßigkeit eine Wachstumshemmung der Tumoren hervorruft und die Tumoren bei bestimmten Versuchsanordnungen fast immer zum Verschwinden bringt. Der größte ganz zurückgehende Tumor war vor der Behandlung 3 : 2,1 cm groß.

2. Beginnt die Behandlung nicht sofort mit der Impfung, sondern etwa 8 Tage später, so ist die Wachstumssteigerung, bezw. der Rückgang deutlicher zu beobachten.

3. Bei genügend langer Vorbehandlung ist auch ohne Weiterbehandlung ein deutlicher Wachstumsunterschied der Tumoren, bei den mit Kallikrein und Inaktivator vorbehandelten Tieren zu sehen.

4. Im Spätstadium beeinflußte Tumoren ließen keinen deutlichen Wachstumsunterschied erkennen.

5. Mit den doppelten Mengen Kallikrein erzielte ich stärkere Einflüsse auf das Tumorwachstum, während eine andre Inaktivatordosierung die Art der Rückbildung der Geschwülste nicht veränderte.

6. Bei der Verimpfung von Tumoren, die vorbehandelt waren, kam es auch ohne Weiterbehandlung zu demselben Wachstumsunterschied.

7. Eine Mischung von Kallikrein bezw. Inaktivator zum Impfbrei hat weder Einfluß auf die Wachstumsgröße noch auf die Zahl der angehenden Tumoren.

8. Dagegen hat eine Vorbehandlung mit Hormon bezw. mit Inaktivator Einfluß auf die Zahl der angehenden Tumoren, und zwar in dem Sinne, daß bei den mit Inaktivator vorbehandelten Tieren die Tumoren sehr viel schlechter angehen als bei den mit Kallikrein vorbehandelten.

9. Bei gleichzeitiger Bestrahlung und Injektion von Kallikrein bezw. Inaktivator ist ein deutlich stärkerer Rückgang und Zerfall des Tumors nach Kallikreininjektion zu sehen.

10. Bei Verimpfung von Tumoren, die vorher behandelt worden sind, zeigt sich wieder der deutliche Wachstumsunterschied.

11. Die makroskopischen und mikroskopischen Ergebnisse beruhen zumeist auf der besseren Durchblutung und evt. auf der Kapillarneubildung bei den mit Kallikrein behandelten Tumoren.

## Literaturangaben.


Max Borst: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste.

Carl Sternberg: Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten.

Max Borst: Echte Geschwülste. (Aschhoff).

Zeitschrift für Krebserforschung: Abderhalden 9. S. 266.
Apolant 1920 17. S. 100.; 11.; 13. S. 336.; 1922 19. S. 74.
Askanazy: 9.; 8. S. 637.
Flaks: 1927 28. S. 548—568.

Frankfurter Zeitschrift für Pathologie: Allgemeine Wirkung des Geschwulstwachstums. 1920. S. 24.

Centralblatt für Pathologie u. pathologische Anatomie: Askanazy 1929 S. 49.

Acta Path. u. mikrobiolog.: Fischer 1925 Bd. 2, H. 1., Wuchsstoffe.

Bulletin de l'Association franc. pour l'étude de cancer. 18. 3—63. Jan. 29. (Jensen's rat sarcoma; histology u. Glycogen content. E. C. Cracium.)

Compt. rendu. Sociéte de biologie. 99. 1486—1488, Nov. 16 '28. (Sarcoma experimental. cytologic variations in transplants of Jensen's sarcoma. G. Rounzy u. E. Cracium.)

Brit. I. Experimental Pathology. 10. 19—26. Feb. '29. (Glycolytic action of some tumours u. effect of insulin. S. L. Baker, F. Dickens u. E. E. Gallimore.)

## Lebenslauf.

Als Tochter des Professors Friedrich Ostendorf wurde ich am 23. 8. 06 in Danzig geboren. Von 1912—1925 besuchte ich die Schule in Karlsruhe und Lippstadt, wo ich im März 1925 das Abitur machte.

Oktober 1925 begann ich das Studium in Freiburg, ging dann nach Heidelberg und nach Berlin, um dort nach dem 5. Semester das Physikum zu machen. Die klinischen Semester verbrachte ich in Münster, Wien und wieder in Berlin. Im 8. und 9. Semester arbeitete ich an meiner Doktorarbeit bei Herrn Professor Frey. Nach dem 10. Semester machte ich das Staatsexamen.

Das praktische Jahr begann am 1. 2. 31 an der ersten inneren Abteilung des Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin. Im Anschluß an die Approbation arbeitete ich 3 Monate an der neurologischen Abteilung des Moabiter Krankenhauses bei Herrn Professor Goldstein. Dann bekam ich eine Hilfsarztstelle an der ersten inneren Abteilung des Krankenhauses im Friedrichshain bei Herrn Professor Lippmann und bin seit dem 1. 10. 32 an derselben Abteilung als Assistentin.

Joaquina Ostendorf.
Assistenzärztin, Berlin,
Krankenhaus im Friedrichshain.